

HTLV-1 Manifestaciones clínicas

Christine Rojas Hopkins
Hospital Salvador

Caso Clínico 1

- E.M.A. Mujer
- 50 años.
- Procedente de Iquique
- Sin antecedentes mórbidos

Caso Clínico 1

- En Febrero de este año nota adenopatías cervicales, axilares e inguinales.
- Biopsia en marzo 2008
- En marzo se agrega sudoración nocturna e hiporexia.

Caso Clínico 1

- Ingresó 12-04-08 a Hospital Salvador.
- Al examen físico sólo destacaba grandes conglomerados de adenopatías.
- Trae Inmunohistoquímica de adenopatía inguinal.

Caso Clínico 1

- CD 3 + en células neoplásicas
- CD 4 + intenso en células neoplásicas
- CD5 + en células neoplásicas
- Bcl-2 negativo
- CD 8 + escaso en uno que otro linfocito reactivo.

Caso Clínico 1

- Exámenes:
- TAC de Torax: Adenopatías mediastínicas.
- TAC Abdomen y pelvis: Adenopatías retroperitoneales, inter cavo aórticas hasta 5 cms.

Caso Clínico 1

- Exámenes de ingreso:
- Hb: 13 grs/dl
- Blancos: 19500 mm³ con presencia de flower cells.
- Plaquetas 77000mm³
- Albumina 2.3 grs/dl
- HTLV-1 +

Caso Clínico 1

- Inmunofenotipo:
- CD 19 –
- CD 1a –
- CD 10 –
- CD 13 –
- CD 15 –
- CD 2 +98%
- CD 3 –
- CD 4 + 92%
- CD 5 + 94%
- CD 7 – 7%

Exámenes

	13-4	14-4	17-4	18-4	19-4
BUN Mg/dl	26	32	37	79	87
CREA Mg/dl	2.08	2.5	2.9	6.93	6.16
Calcio Mg/dl			18.2	23	13

Caso Clínico 1

- Por nula respuesta al manejo y sin indicación de diálisis es dada de alta de este hospital falleciendo a las 24 horas en su domicilio.

Caso Clínico 2

- J.H.T, mujer
- 33 años
- Derivada de Hospital Iquique.
- Sin antecedentes mórbidos previos

Caso Clínico 2

- Julio 2007 nota eritema generalizado.
- Se agrega onicosis e hiperpigmentación.
- CEG, baja peso 30 kgs.
- Diaforesis nocturna y poliadenopatías.
- Se plantea Síndrome de Sezary y se deriva a Hospital Salvador en Enero 2008.

Caso Clínico 2

- Al ingreso:
- Lesiones cutáneas generalizadas eritemato-descamativas.
- Desnutrición marcada.
- Sd. Edematoso

Caso Clínico 2

- Exámenes:
- Hb: 8.2 grs/dl resto sin alteraciones.
- Albumina 1.5 grs/dl
- GGTP: 101
- F.A. 192
- Función renal: normal
- ELP: normales.

Caso Clínico 2

- Inmunofenotipo sangre periférica normal.
- Biopsia cutánea: Proceso inflamatorio cutáneo de carácter inespecífico. No se observa población clonal.
- Restos de parásito que pudiese tratarse de sarna generalizada.

Caso Clínico 2

- Se inició tratamiento para sarna.
- Se solicitó HTLV-1 que fue positivo.
- Escasa mejoría con el tratamiento.
- Se sospechó dermatitis infecciosa por HTLV-1
- Cultivo de piel + para S aureus.

Caso Clínico 2

- Biopsia de adenopatía:
- Linfoma T periférico comprometido parcial.
- BMO: Linfocitosis T

Caso Clínico 2

- Se realizó evaluación neurológica que fue compatible con Paraparesia Espástica.

Caso Clínico 2

- Se decidió realizar quimioterapia CHOP, ha recibido 2 ciclos, lesiones cutáneas en regresión.
- Se ha mantenido con Cotrimoxazol profiláctico.

Caso Clínico 3

- F.C.G.
- Mujer
- 69 años
- Proveniente de Santiago

Caso Clínico 3

- Antecedentes Mórbidos:
- HTA
- ITU a repetición
- Paraparesia espástica ¿estudiada?
Actualmente postrada
- Lesiones cutáneas descamativas hace 3 años

Caso Clínico 3

- Hace un mes con cuadro de dolor abdominal, compromiso de conciencia, vómitos por lo que consulta en urgencia.
- Al ingreso, bradipsíquica, afebril, poliadenopatías
- Hígado palpable 5 cms b.r.c.

Caso Clínico 3

- En exámenes de ingreso destaca:
- Hb: 15.4 grs/dl
- Blancos: 107000mm³
- Plaquetas: 202000mm³
- LDH: 1794
- Creatinina 2.3mg/dl
- Calcio iónico: 5.7

Caso Clínico 3

- Albumina 3.1 grs/dl
- Frotis: Linfocitos con núcleos multilobulados, flower cells e inmunocitos.

Caso Clínico 3

- Inmunofenotipo:
- CD 45: 100%
- CD 3: 98%
- CD 4: 85%
- CD 5: 72 %
- CD 25: 100%
- CD 7: Negativo

Caso Clínico 3

-

HTLV-1 +

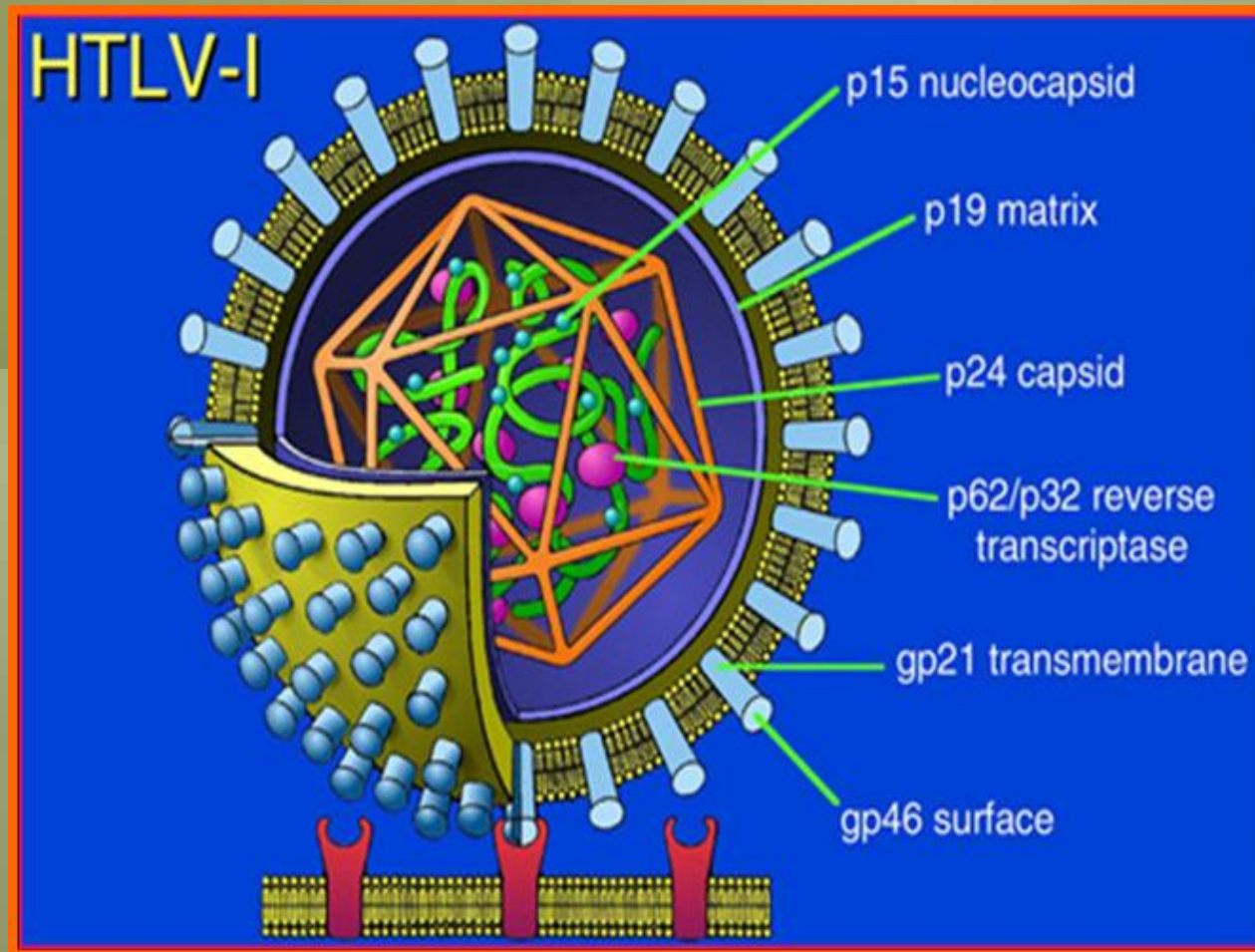
Caso Clínico 3

- Se inicia tratamiento antibiótico de amplio espectro y manejo de la hipercalcemia.
- Se administra prednisona 0.5mg/kg y posteriormente se agrega clorambucil

Caso Clínico 3

- Se logra mejoría parcial de falla renal
- Es dada de alta con control de cuidados paliativos.

HTLV-1



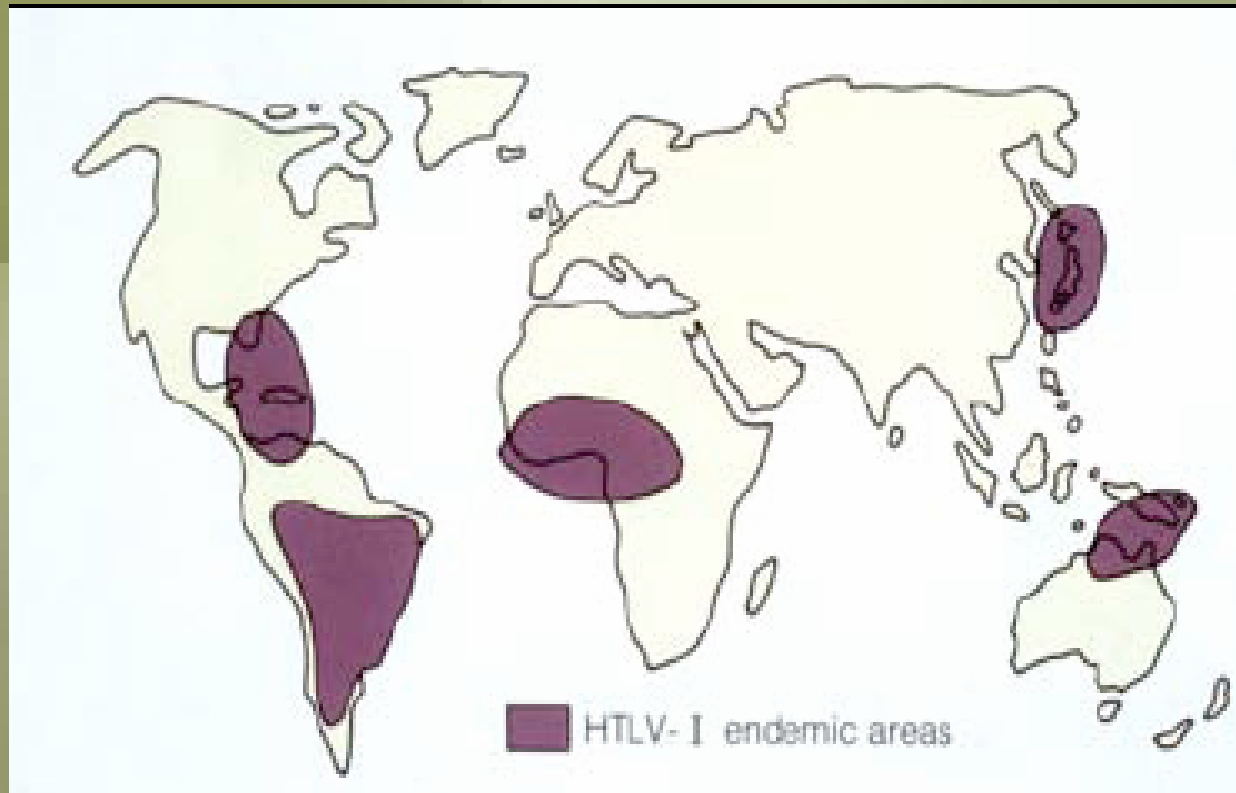
Historia

- 1980: Se descubre el primer retrovirus.
- 1980: Se encuentra integración de DNA viral en paciente con linfoma T cutáneo.
- 1981: Se identifica HTLV-1 como responsable de ATLL
- 1988: FDA ordena tamizaje de sangre.

Epidemiología

- 10-20 millones de personas en el mundo se encuentran infectadas.

Epidemiología



HTLV-1 +

- ATLL
- Mielopatía por HTLV-1/ para paresia espástica.
- Uveitis asociada a HTLV-1

Vías de Transmisión

- Vertical (principalmente por lactancia materna)
- Sexual
- Parenteral

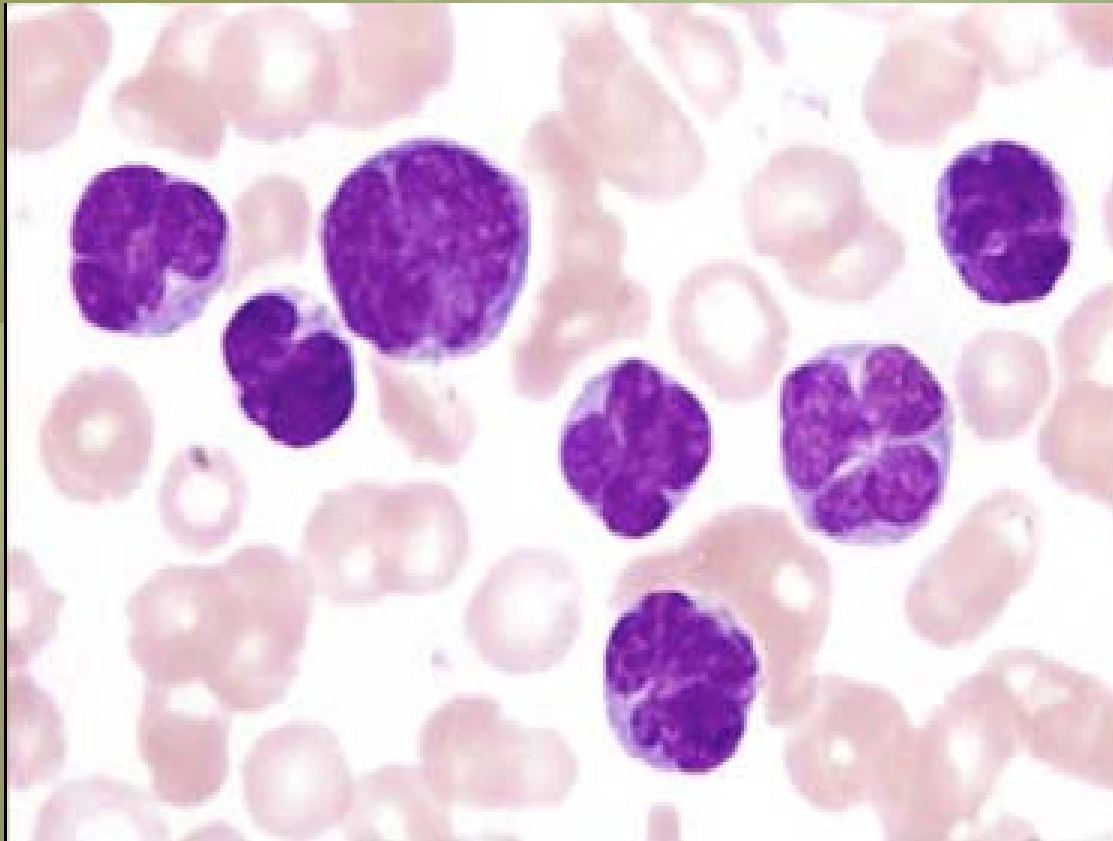
Vías de Transmisión



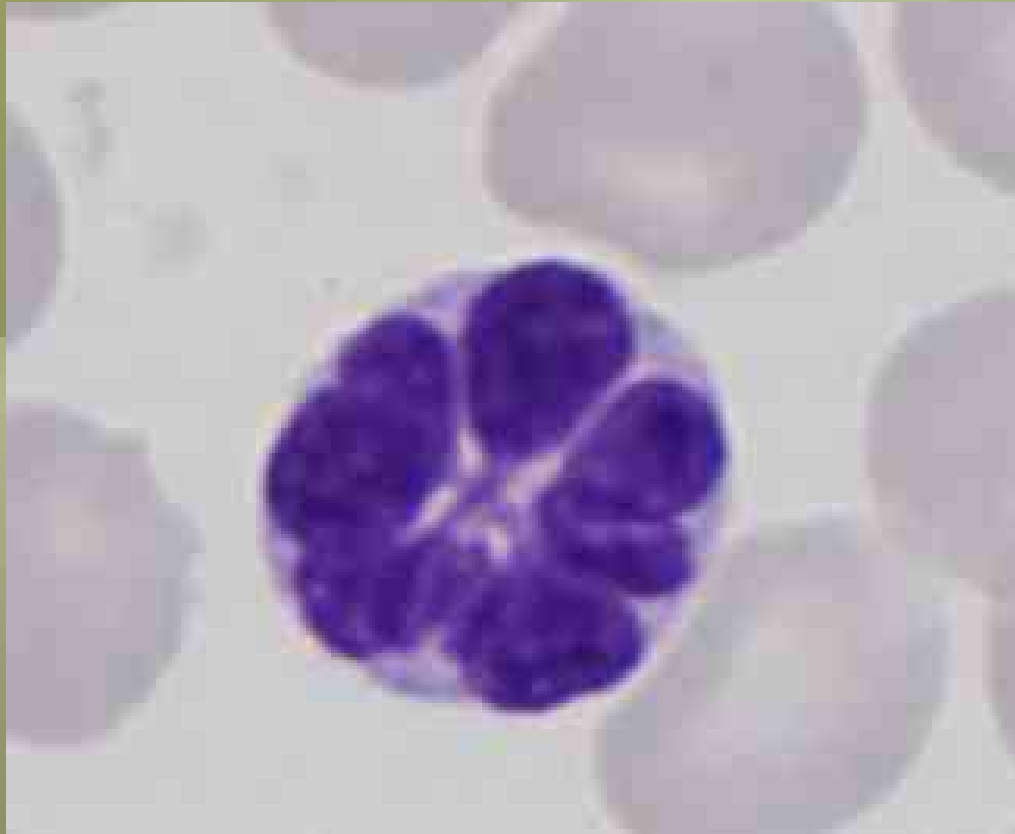
Criterios Diagnósticos

- Neoplasia Linfoide maligna con presencia de marcadores de superficie T. Flower cells.
- Anticuerpos anti HTLV-1 en el suero
- Demostración de la integración monoclonal del provirus por Southern blotting.

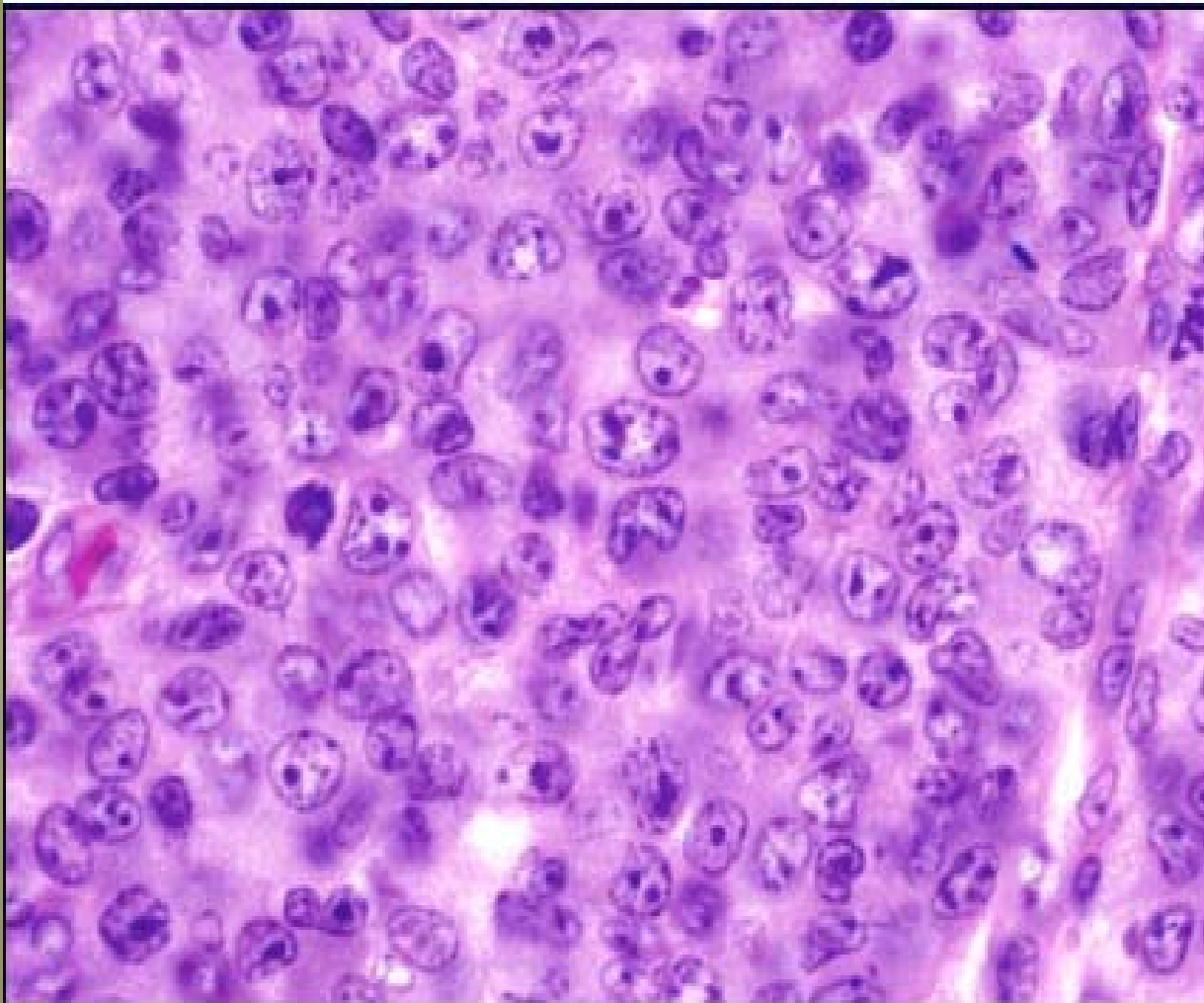
Criteria Diagnósticos



Criteria Diagnósticos



Criteria Diagnósticos



Clínica

- Aguda:
- Prototipo.
- Gran cantidad de células ATL en la sangre.
- Lesiones cutáneas extensas
- Linfadenopatías
- Hepatoesplenomegalia.

Clínica

- Linfomatosa:
- Grandes masas.
- Escasas células en sangre periférica.

Clínica

- Crónica:
- Células ATL >10%
- Piel usualmente comprometida
- Adenopatías
- Hepatoesplenomegalia posible.

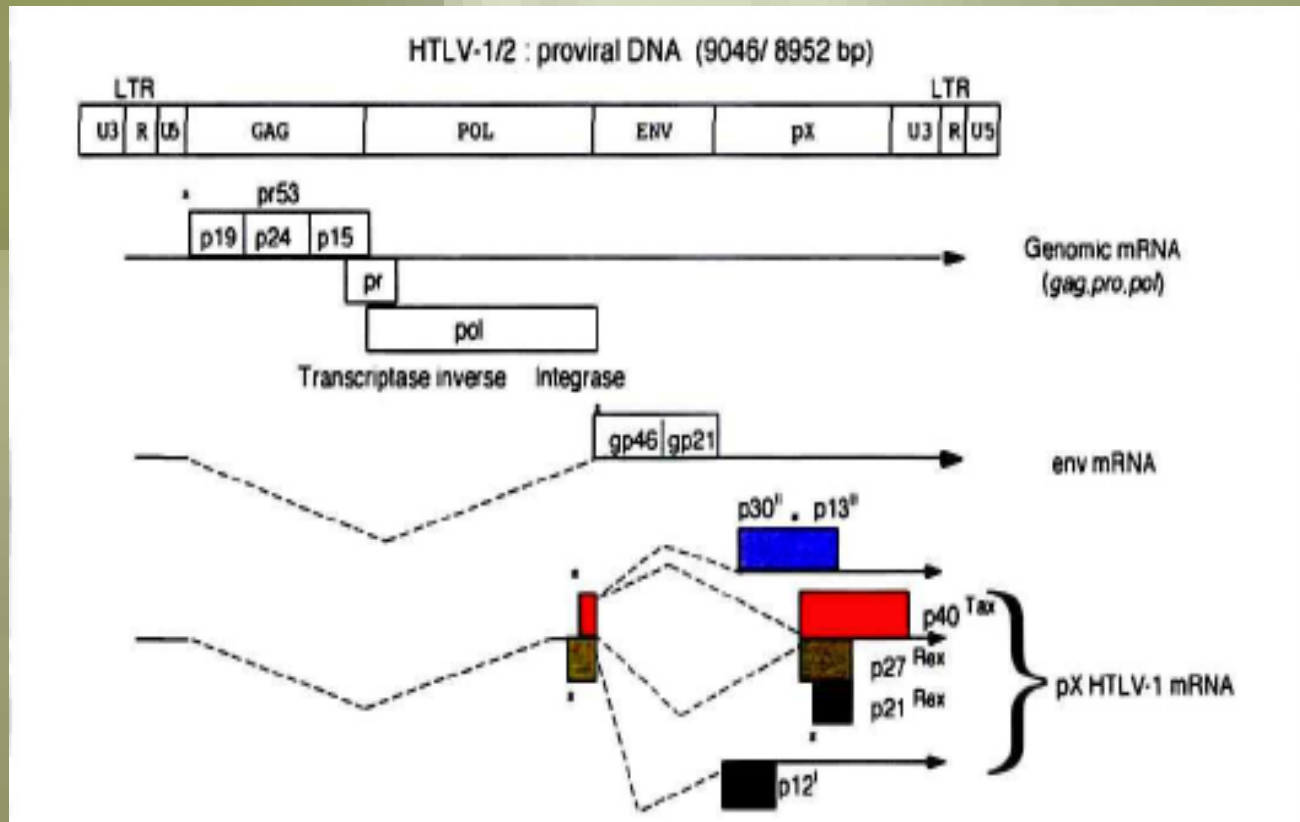
Clínica

- Smoldering:
- Escasas células ATL en sangre periférica.
- Asintomático desde otro punto de vista.
- Células ATL $<3\%$

Clínica

- 5% de los pacientes infectados hacen manifestaciones clínicas.

Genoma



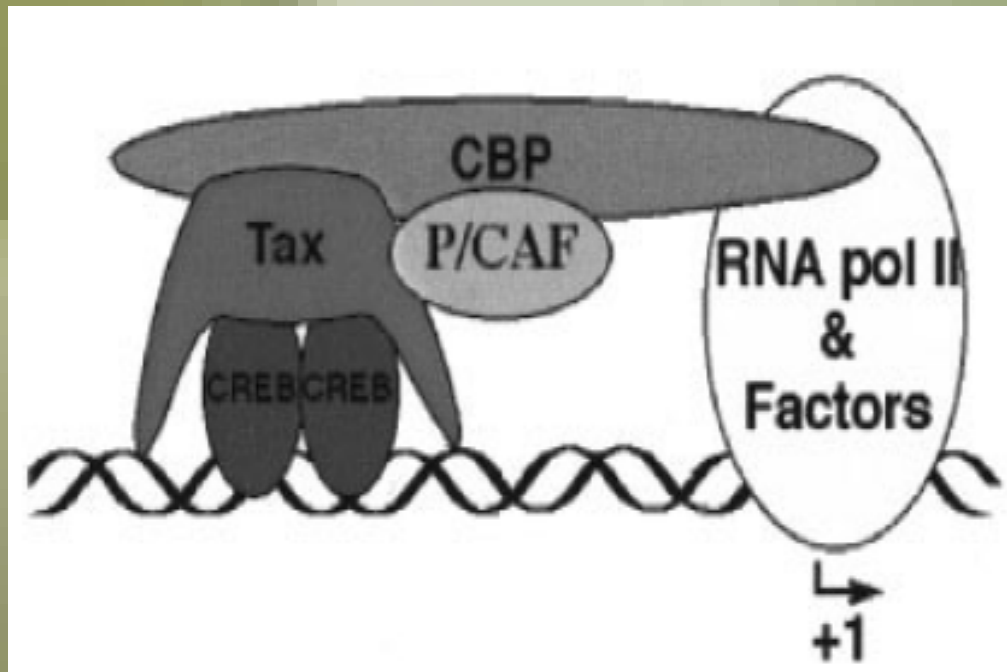
Patogénesis

- Tax: Proteína transactivadora transcripcional.
- Rex: Encargado de la regulación génica.
- Facilita la salida de mRNA de proteínas virales estructurales.
- HBZ: HTLV bZIP factor

Tax

- Actúa sobre el linfocito CD 4 por múltiples vías:
- CREB: c-AMP response element binding protein.
- Responsable principalmente de la replicación viral

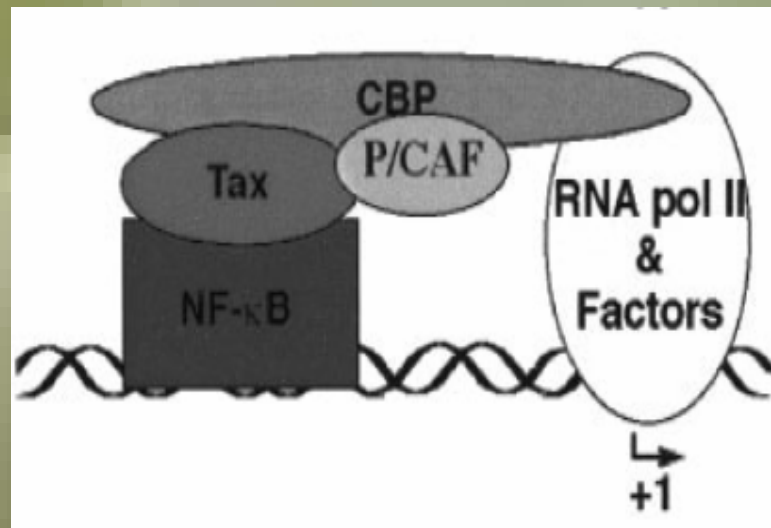
Tax



Tax

- NF κ B: Paso crítico para la inmortalización y oncogénesis.
- Tax se une a I κ B
- Produce la generación de citoquinas

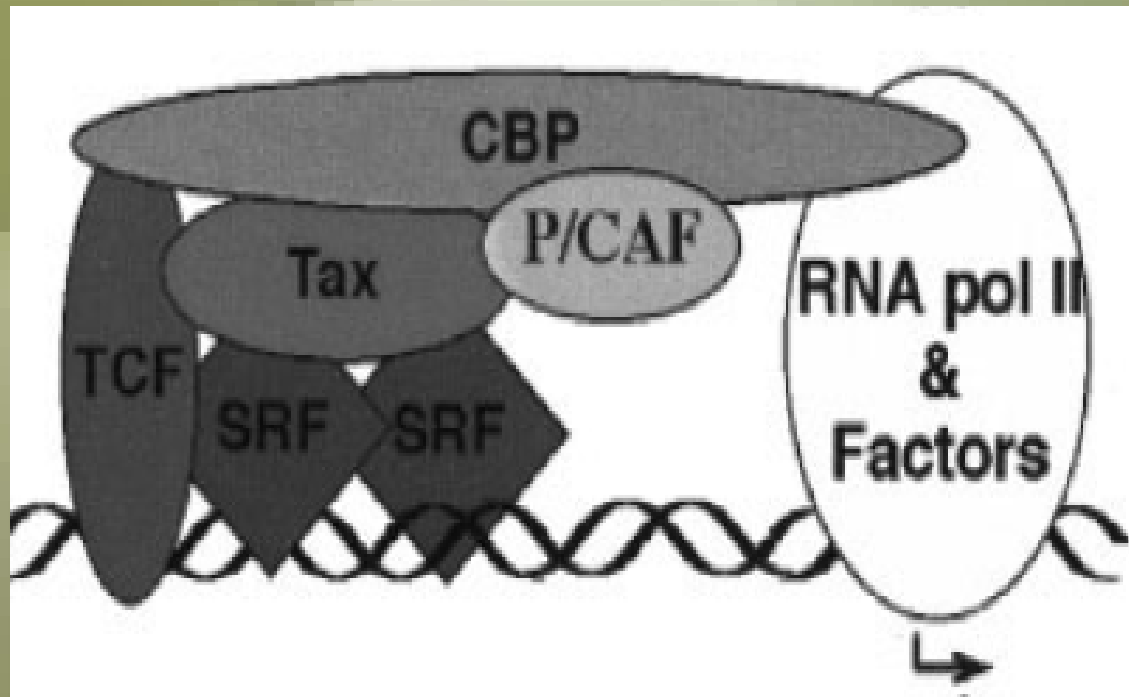
Tax



Patogénesis

- Vía SRF: Serum Response factor.
- Responsable de la transcripción de oncogénos.

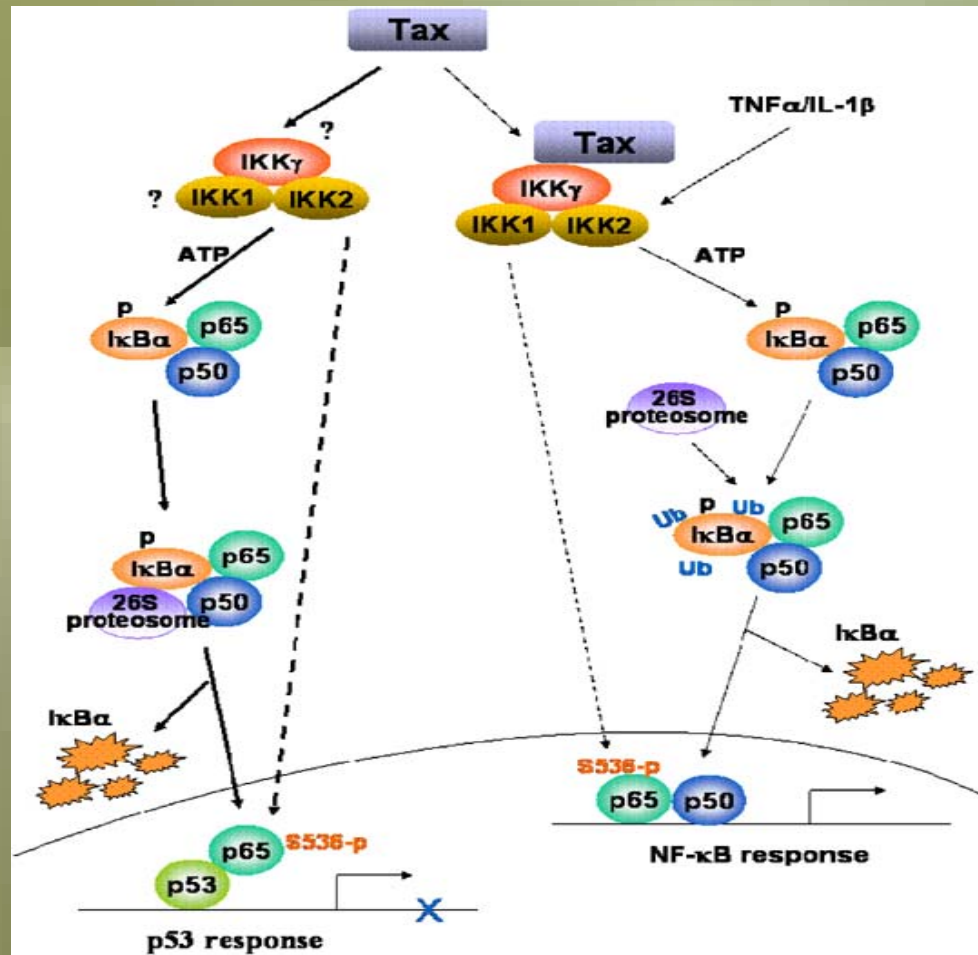
Patogénesis



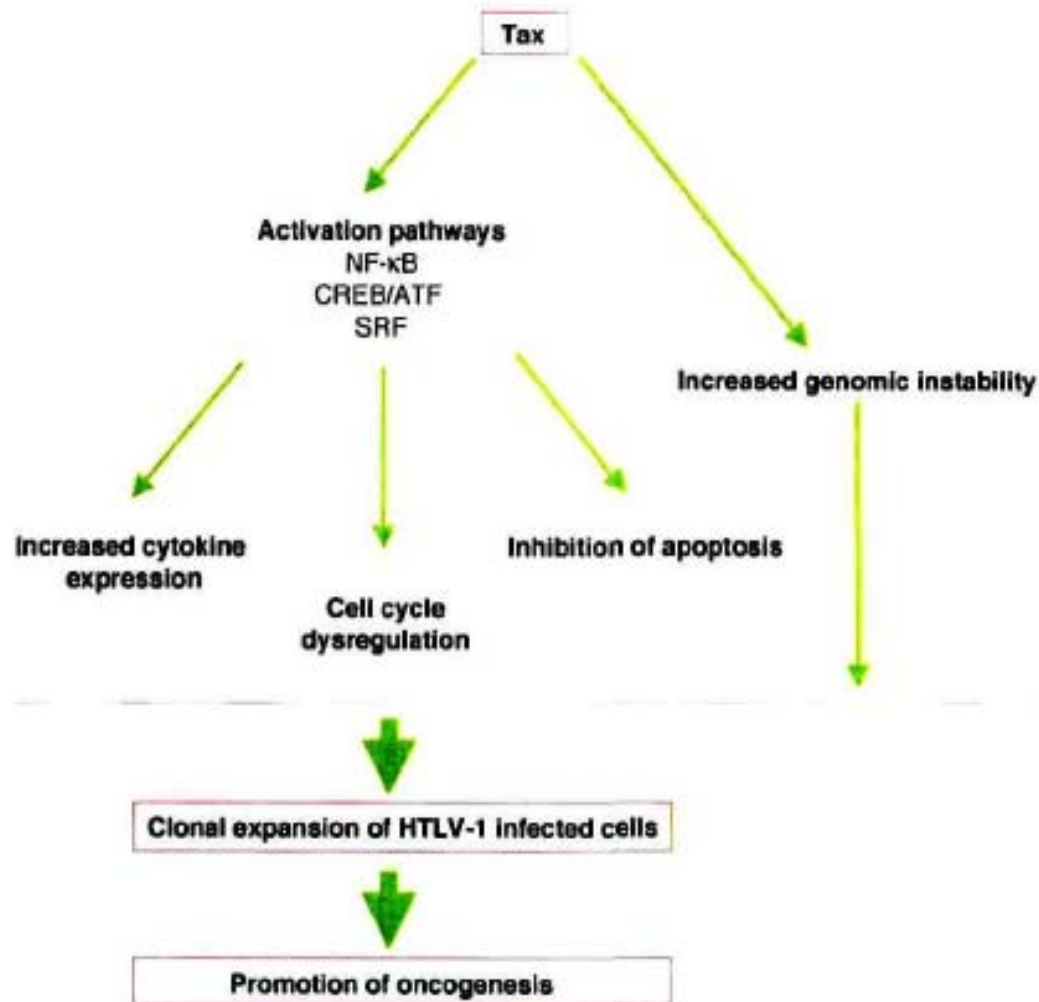
Patogénesis

- Reprime a:
- DNA β polimerasa
- Topoisomerasa-1
- TGF- β
- P53
- Bax
- Caspasas
- Rb

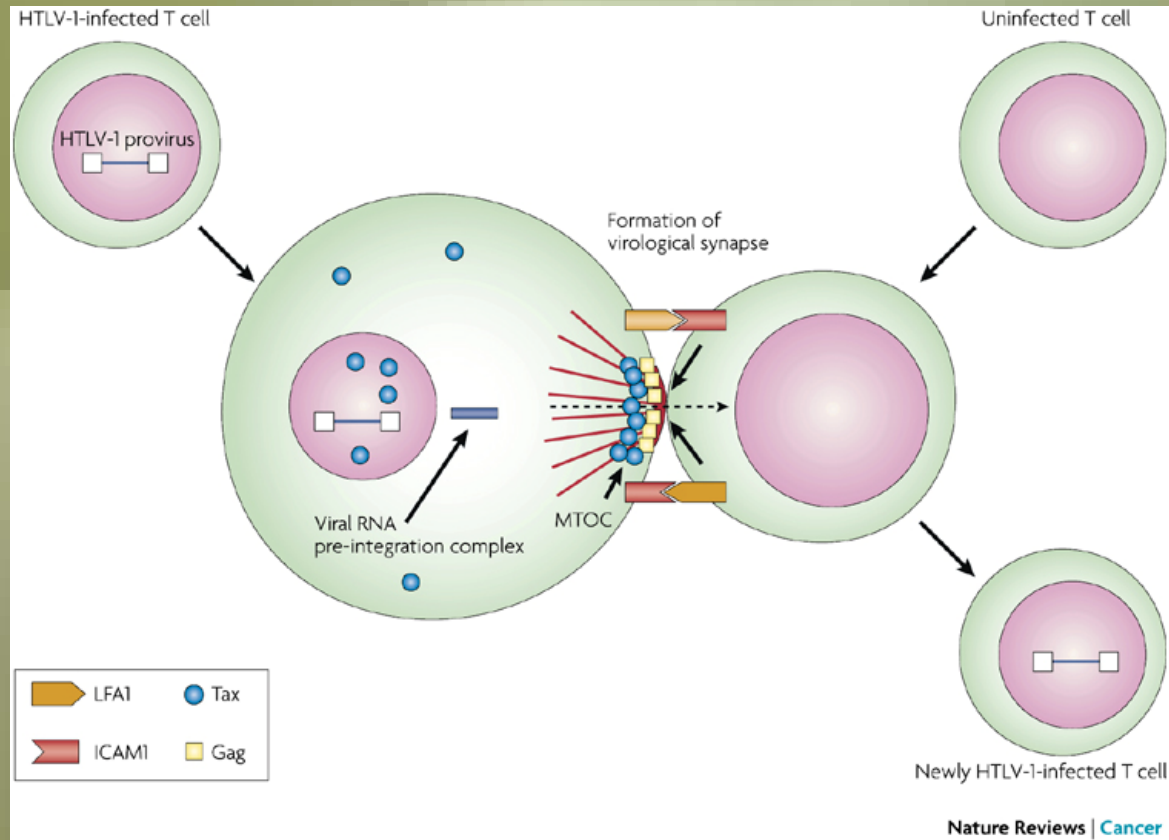
Patogénesis



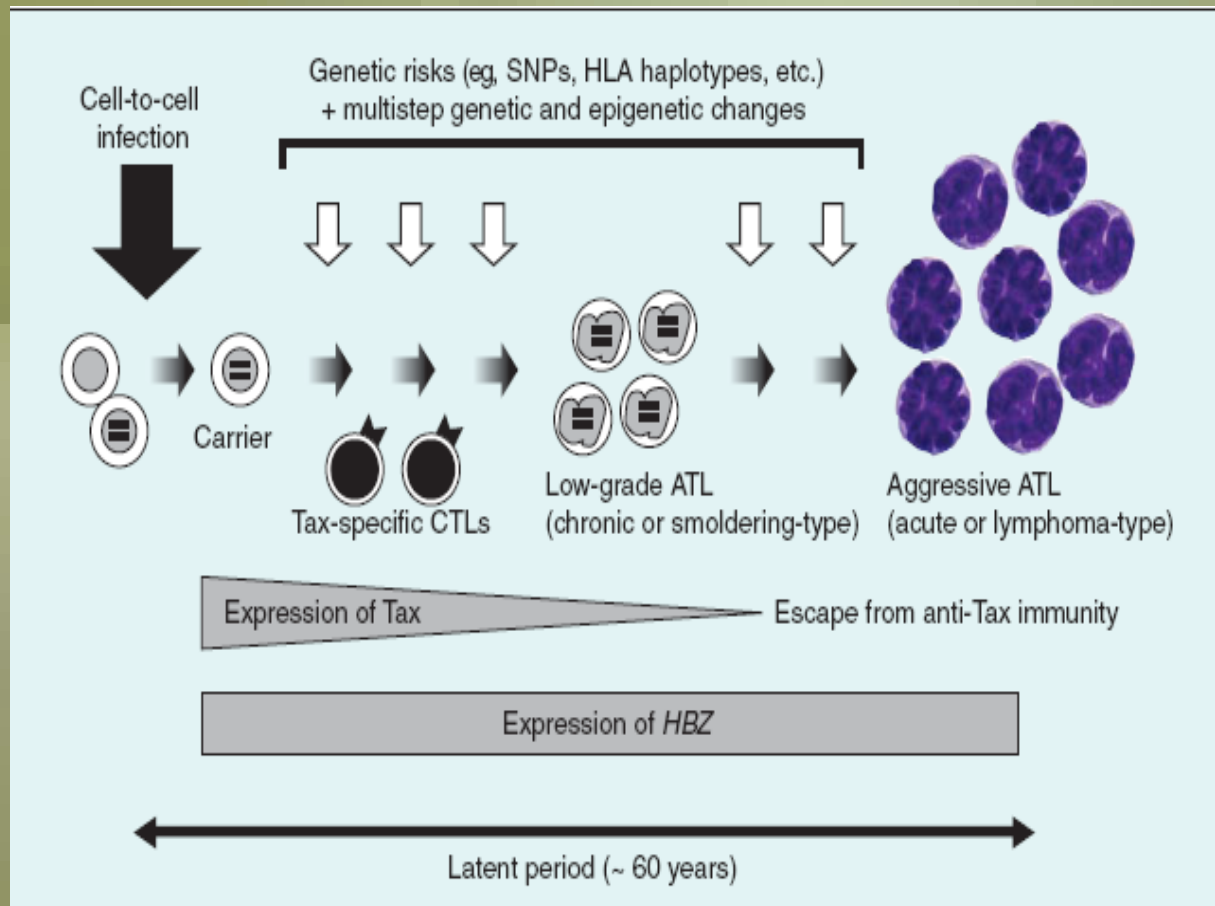
Patogénesis



Patogénesis



Patogénesis



Inmunosupresión

- Compromiso mayor de inmunidad celular:
- P jiroveci
- CMV
- Strongyloides
- Mycobacterium

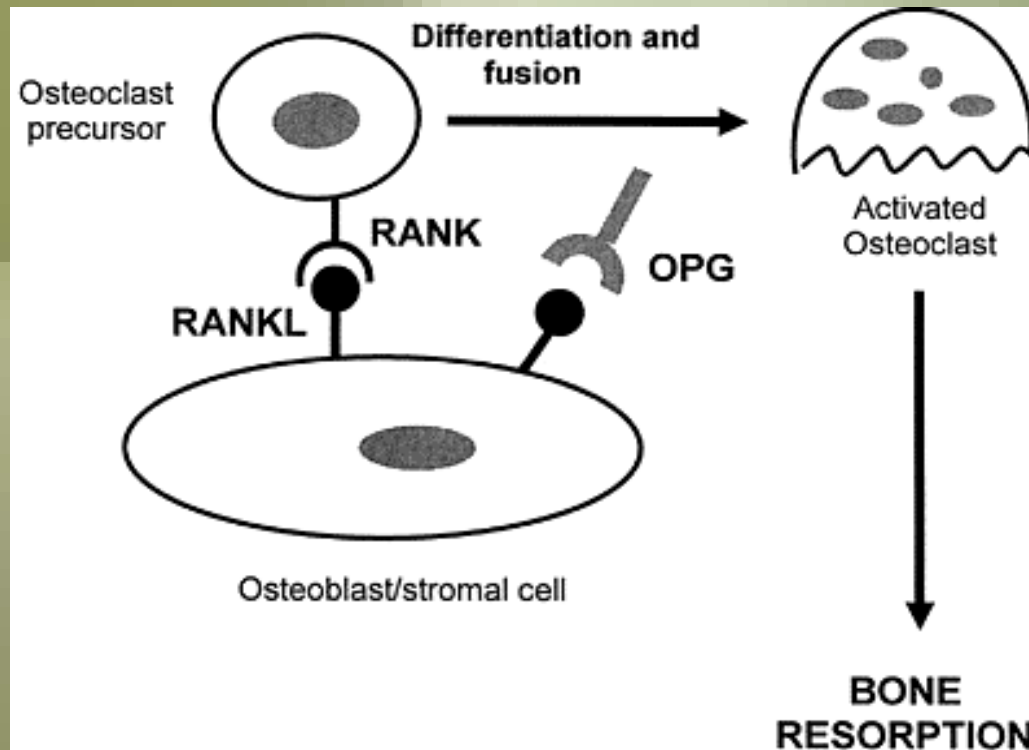
Hipercalcemia

- 70% tendrá hipercalcemia en algún momento de su evolución.
- Hay aumento de los osteoclastos.

Hipercalcemia

- Aumento producción de M-CSF
- Presentación aberrante de RANK-L
- Producción de un PTH similar.

Hipercalcemia



Manifestaciones Cutáneas

Skin lesion	Frequency	%
Maculopapular	11	47.8
Papule	4	17.4
Plaque	2	8.7
Plaque and papule	1	4.3
Papule and nodule	1	4.3
Tumor	1	4.3
Erythroderma	1	4.3
Ichthyosis-like	2	8.7
Total	23	100

- International Journal of Dermatology 2008, 47, 359-362

Manifestaciones Cutáneas

Distribution	%	Frequency
Generalized	56.5	13
Trunk	8.7	2
Trunk and limbs	26.1	6
Lower leg	4.3	1
Head, neck, and limbs	4.3	1
Total	100	23

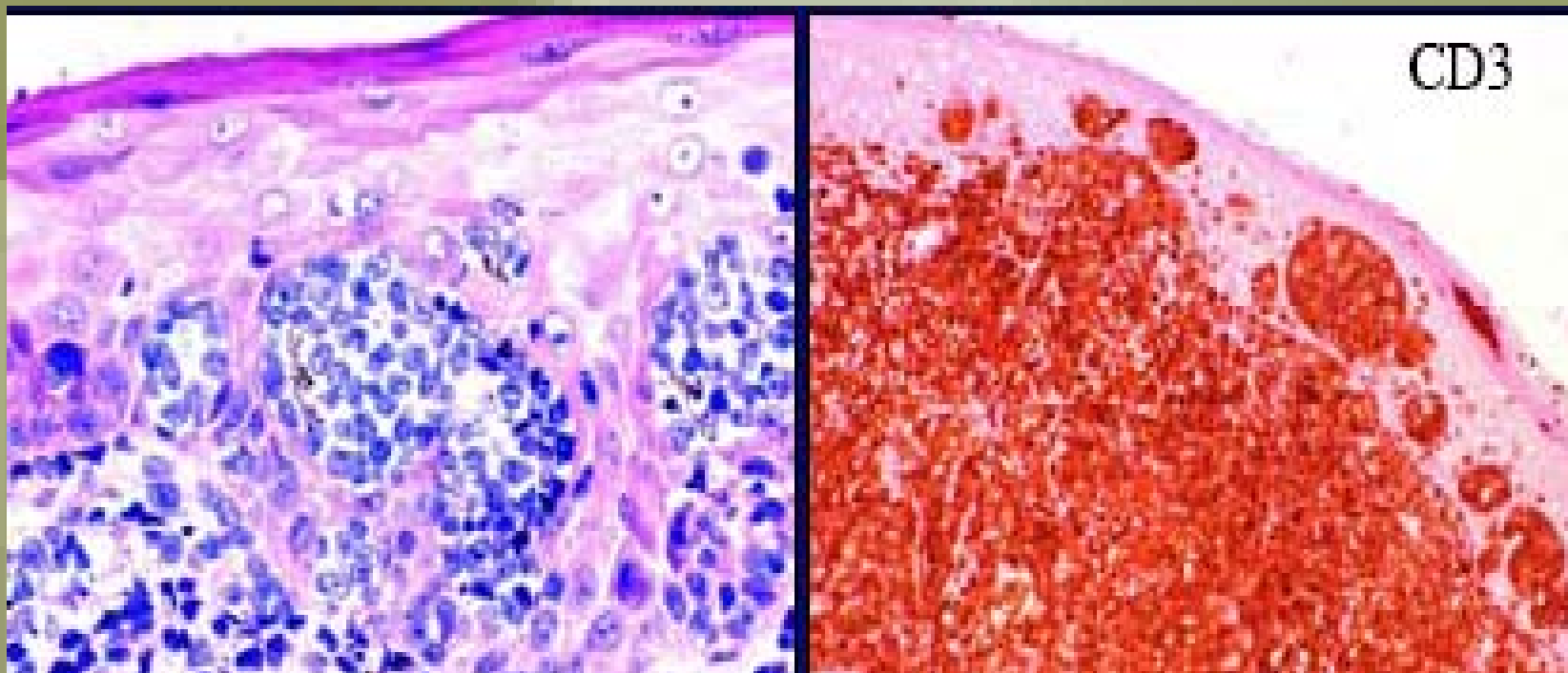
Manifestaciones Cutáneas



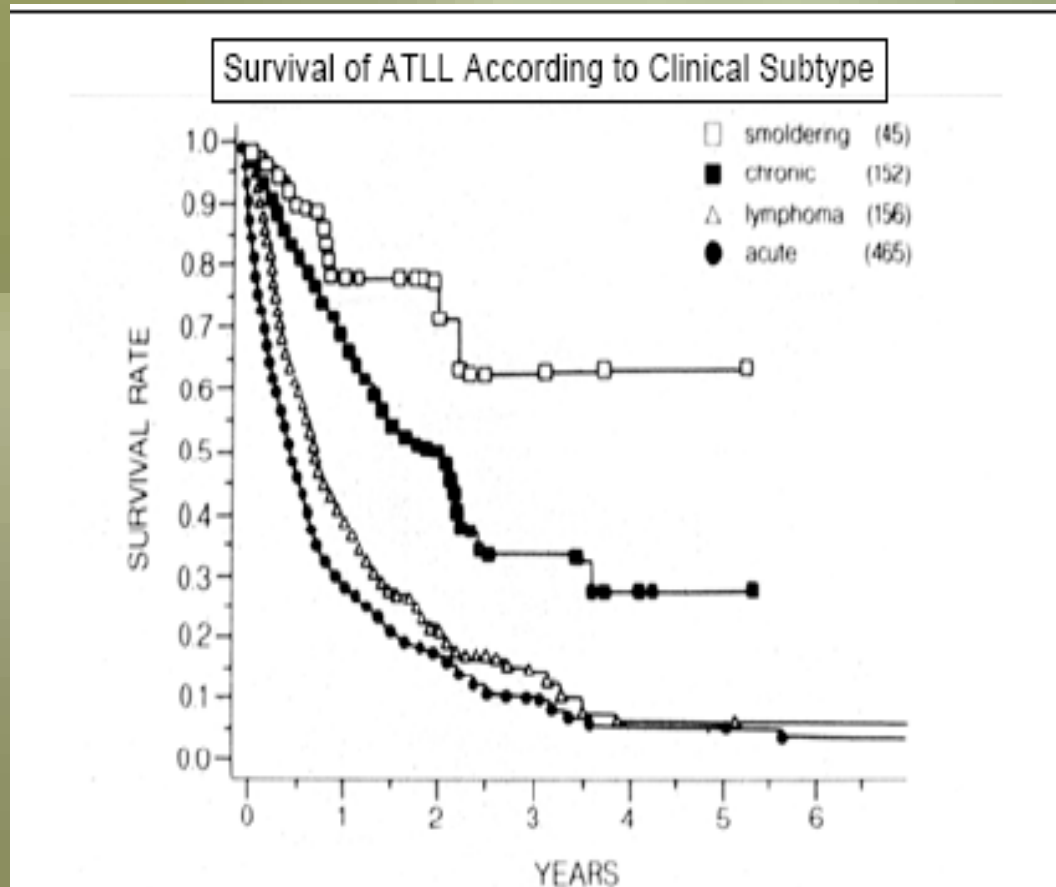
Manifestaciones Cutáneas



Manifestaciones Cutáneas



Sobrevida





Y en Chile?

- ATLL en Chile. Estudio clínico Patológico y molecular en 26 pacientes.
- Cabrera, Labra, Meneses. Rev Med de Chile v127 n8 Agosto 1999.

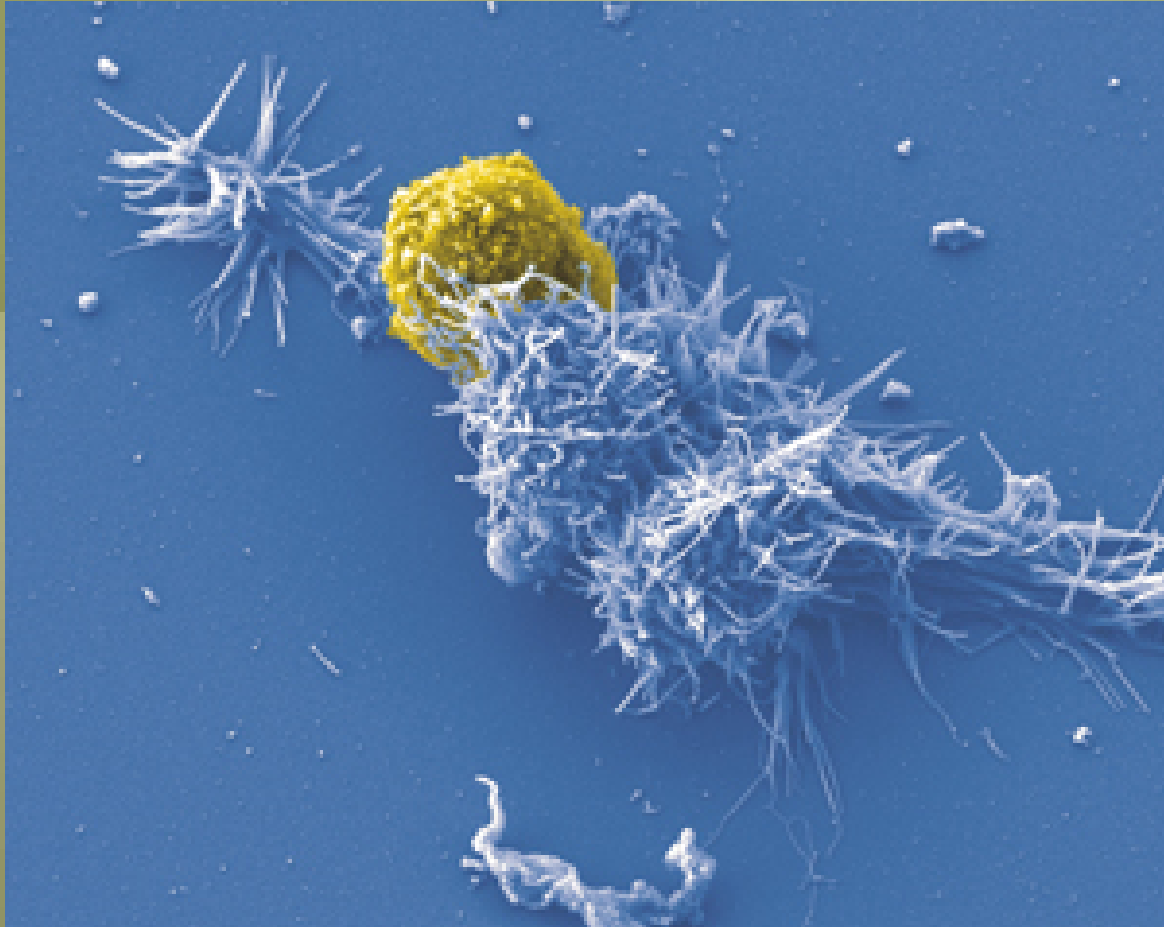
Revisión local

- 26 casos entre 1989-1998
- Edad promedio inicio síntomas 50 años.
- Presentación:
 - Aguda 12 (46%)
 - Linfoma 6 (23%)
 - Crónica 4 (15%)
 - Smoldering 4 (25%)

Revisión Local

- Sobrevida:
- Aguda 4 meses
- Linfoma 33 meses
- Crónica 15 meses
- Smoldering: 8 años.

Tratamiento



Tratamiento

	7801 (28, 29) (1978–1980) LSG1	8101 (28, 29) (1981–1983) LSG1/LSG2	8701 (30) (1987–1990) LSG4	9109 (31) (1991–1993) LSG11	9303 (32) (1994–1996) LSG15	9801 (32) (1998–2003) mLSG15	mLSG19
Therapy	VEPA	VEPA or VEPA-MTX	VEPA-BLM/ FEPP-BLM/ MTX-FEPA	VCR, DOX, ETO, DCF, PSL	VCAP/AMP/ VECP, IT	VCAP/AMP/ VECP, IT	Bi-weekly CHOP, IT
N	18	54	42	60	93	57	61
CR (%)	16.7	27.8	42.9	28.3	35.5	40	25
PR (%)	N/A	N/A	N/A	23.3	45.2	32	41
MST (months)	5.0	7.5	8.0	7.4	13.0	13	11
Survival (%)	N/A	8.3 (4 yr)	12 (5 yr)	15.2 (2 yr)	31.3 (2 yr)	24 (3 yr)	13 (3 yr)

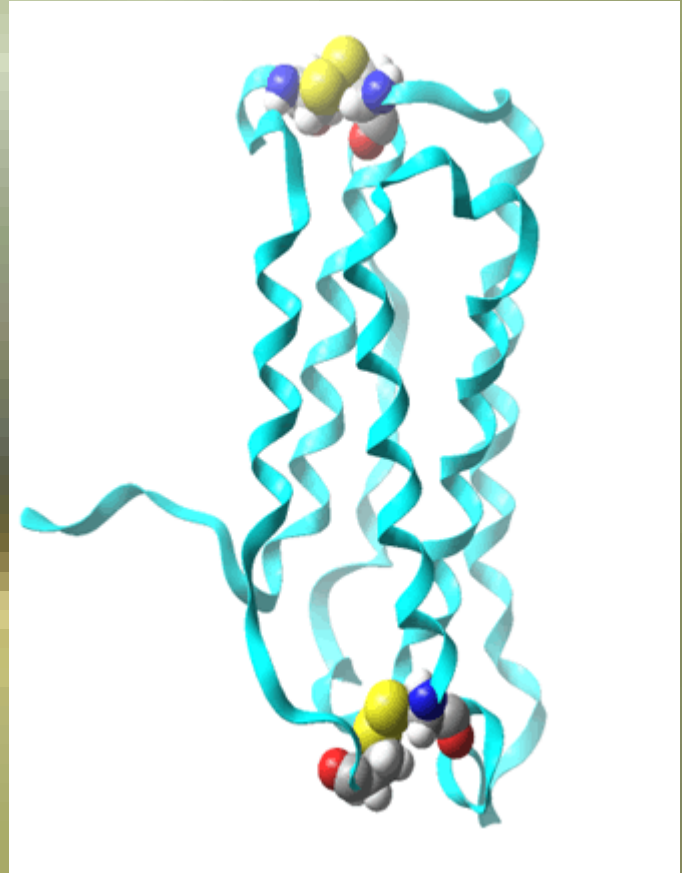
- Ishitsuka, European Journal of Hematology 2008

Tratamiento

- Opciones terapéuticas orales:
- Etoposido + prednisona oral.
- MST-16: inhibidor de la topoisomerasa II oral.

Tratamiento

- Interferon: Estudios prospectivos no lo validaron.



TPH

Leukemia (2005) 19, 829–834

© 2005 Nature Publishing Group All rights reserved 0887-6924/05 \$30.00

www.nature.com/leu



Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma

T Fukushima¹, Y Miyazaki¹, S Honda², F Kawano³, Y Moriuchi⁴, M Masuda⁵, R Tanosaki⁶, A Utsunomiya⁷, N Uike⁸, S Yoshida⁹, J Okamura⁸ and M Tomonaga¹

Tratamiento

- AZT + interferon:
- El AZT inhibe la actividad de telomerasas, lo que lleva a apoptosis.

Tratamiento

- Trióxido de Arsénico:
- Bloquea la vía de NFκB
- Activa las caspasas

Tratamiento

- Targeting:
- La superficie expresa en forma habitual CD3, CD 4 y CD 25, que es receptor de IL-2.
- Anti CD 25: Daclizumab. Resultados prometedores

Tratamiento

- Otras posibilidades:
- Anti CD2: Siplizumab
- Anti CD 52: Alemtuzumab
- Anti CD 4: Zanolimumab

Tratamiento

- Derivados del retinol:
- In vitro induce apoptosis bloqueando NF κ B
- Malos resultados in vivo
- Bortezomib:
- Inhibidor del proteosoma.
- Estudios en fase II.

